

片側性腎障害モデルにおける核医学的分腎機能評価

-I-131 hippuran と Tc-99m DTPA の有用性に関する検討-

金沢大学医学部核医学講座 (主任: 久田欣一教授)

高山 輝彦

(平成3年7月10日受付)

分腎機能の変化を評価する上でどのパラメータがより有用であるかを決定するために、尿管閉塞、一過性腎静脈閉塞および一過性腎動脈閉塞を作成したラットを用いて分腎の有効腎血漿流量 (effective renal plasma flow, ERPF), 糸球体濾過量 (glomerular filtration rate, GFR) および濾過率 (filtration fraction, FF) を測定した。左尿管を結紮してから30分, 3時間, 6時間, 2日および7日後に、また左腎静脈あるいは左腎動脈を30分間一過性に閉塞し、その後閉塞を解除してから30分, 3時間, 6時間, 2日および7日後に、iodine-131 orthoiodohippuric acid (I-131 hippuran) $3 \mu\text{Ci}$ および technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid (Tc-99m DTPA) $7 \mu\text{Ci}$ を、それぞれ大腿静脈より注入した。I-131 hippuran と Tc-99m DTPA を注入後、尾静脈より経時的に採血した。採血終了後直ちに、腎臓、尿管および膀胱を摘出し、ウェル型シンチレーションカウンタで放射能量を計測した。分腎 ERPF と分腎 GFR は、I-131 hippuran と Tc-99m DTPA の血中クリアランス曲線を単一コンパートメントモデルで解析して算出した。尿管閉塞群では、閉塞側の ERPF, GFR および FF 値は閉塞6時間, 2日および7日後で有意 ($p < 0.05$) に低下した。尿管閉塞7日後の閉塞側の ERPF 値 $0.30 \pm 0.14 \text{ ml/min/100g}$, GFR 値 $0.06 \pm 0.05 \text{ ml/min/100g}$ および FF 値 0.23 ± 0.15 は、対照群の正常腎の ERPF 値 $1.22 \pm 0.17 \text{ ml/min/100g}$, GFR 値 $0.66 \pm 0.10 \text{ ml/min/100g}$ および FF 値 0.55 ± 0.09 と比較すると、それぞれ75.4%, 91.0% および58.2%の減少を示した。一過性腎静脈閉塞群と一過性腎動脈閉塞群では、閉塞側の ERPF, GFR および FF 値は共に低下した。腎静脈閉塞群では、閉塞解除3時間後における閉塞側の ERPF 値 $0.69 \pm 0.23 \text{ ml/min/100g}$, GFR 値 $0.17 \pm 0.03 \text{ ml/min/100g}$ および FF 値 0.26 ± 0.06 は、正常対照群の値と比較すると、それぞれ36.7%, 66.7% および44.7%の減少を示した。腎動脈閉塞群では、閉塞解除30分後における閉塞側の ERPF 値 $0.73 \pm 0.08 \text{ ml/min/100g}$, GFR 値 $0.32 \pm 0.12 \text{ ml/min/100g}$ および FF 値 0.44 ± 0.14 は正常対照群と比較すると、それぞれ36.0%, 46.7% および17.0%の減少を示した。今回の尿管閉塞群、一過性腎静脈閉塞群および一過性腎動脈閉塞群の閉塞側では、ERPF の低下よりも GFR の低下の方が大きいことが判明した。他方、これら3つの閉塞群の反対側の非閉塞側では、ERPF と GFR は共に増加した。以上の結果より、糸球体濾過物質である Tc-99m DTPA の方が尿細管分泌物質である I-131 hippuran よりも、急性期の腎機能の変化を評価するうえで有用であると思われる。

Key words effective renal plasma flow, glomerular filtration rate, split renal function, I-131 hippuran, Tc-99m DTPA

腎機能の定量的評価法として、パラアミノ馬尿酸 (paraaminohippurate, PAH) やイヌリンを用いた腎機能クリアランス試験から有効腎血漿流量 (effective

renal plasma flow, ERPF)¹⁾ や糸球体濾過量 (glomerular filtration rate, GFR)²⁾ を算出する方法が従来より行われてきた。これらの算出法では、左右腎の機能を

Abbreviations: cpm, counts per minute; DTPA, diethylenetriaminepentaacetic acid; ERPF, effective renal plasma flow; FF, filtration fraction; GFR, glomerular filtration rate; hippuran, orthoiodohippuric acid; I-131, iodine-131; KBq, kilobecquerel; MBq, megabecquerel;

総和した全腎機能は容易に評価可能であるが、左右個々の分腎機能を求めるためには、尿路カテーテルを用いて分腎尿を採取するなどの煩雑な操作が必要となる。したがってパラアミノ馬尿酸やイヌリン等の非放射放射性物質を用いた方法では、分腎機能測定はルーチンに実施されるに至らなかった。

一方、従来より行われてきた放射性物質による核医学的方法では、左右の個々の分腎機能を容易に評価することが可能である。初期には、RI (radioisotope) 静注後の腎への血流状態、腎実質への RI の集積状態ならびに尿路への RI の排泄状態から、腎機能変化を画像上視覚的に捉える定性的評価や、または経時的な腎放射能変化の推移を曲線の変化として捉える半定量的評価が行われた。しかし最近のコンピュータを用いた核医学データ処理装置の進歩に伴い、左右腎の尿を直接採取しなくても、ガンマカメラを用いた体外計測法により、分腎 ERPF (Schlegel 法³⁾) や分腎 GFR (Gates 法⁴⁾) を測定しうる定量的評価が容易に行われるようになった。

腎機能の核医学的検査を目的とする場合、ERPF を評価する尿細管分泌物質である iodine-131 orthoiodohippuric acid (I-131 hippuran)^{5,6)} および GFR を評価する糸球体濾過物質である technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid (Tc-99m DTPA)⁷⁾ のうち、どちらの物質を用いるのが妥当であるかが問題となってくる。通常、腎への血流、腎実質への RI 集積および尿路への RI 排泄の変化は相伴って生じるので、ERPF と GFR は平行して変動することが多い。しかしカプトプリル (アンギオテンシン変換酵素阻害剤) 投与中⁸⁾ や腎血管性高血圧症における腎動脈拡張術後⁹⁾ などの腎機能が急激に変化する場合、ERPF と GFR は必ずしも相伴った変動を示さないことが報告されている。したがって、このような場合には ERPF と GFR を共に測定する必要がある。

ERPF と GFR を共に測定するには、通常どちらか一方の検査を終了した後に日を替えて改めて他方の検査を行わなければならない。しかし煩雑さや経費および被検者への被曝量が増加する等の問題から、実際には ERPF 物質か GFR 物質のどちらか一方による検査だけで済まされることが多い。したがって、どちらか一方の検査で腎機能の評価しようとする場合、腎尿路系の種々の病態で ERPF や GFR がどの様に变化するか、ERPF および GFR の個々の変化についてあらか

じめ把握しておくことが重要である。さらに ERPF 物質と GFR 物質のどちらか一方を選択する場合に、どちらがより有用かを理解しておく必要がある。しかし従来、ERPF と GFR を直接算出して、これらの変動を経時的に同時評価した詳細な検討はほとんど認められず、多くはどちらか一方のみの評価による検討にすぎない。それ故今回、分腎機能の評価が必要不可欠と思われる片側性腎疾患をラットで作成し、I-131 hippuran による ERPF と Tc-99m DTPA による GFR の同時評価を試み、ERPF と GFR の変動結果から、ERPF と GFR のどちらのパラメータによる評価が分腎機能の評価により適切であるかを検討した。

対象および方法

I. 対 象

恒温室 (20±2℃) において自由飲水および自由飼料摂取下で飼育した成熟雄ドリュウラット (240±37g) を、以下の三群にわけて検討した。各群共に30匹を使用し、そのうち25匹を閉塞群とし、5匹を対照群とした。時間経過に対する腎機能の変化を検討するために、閉塞群25匹をさらに5匹づつ、尿管閉塞後の時間経過または腎動脈閉塞解除後の時間経過が異なる5群に分けた。1回の実験に当たり、閉塞群5匹および対照1匹の合計6匹を使用した。その際に尿管閉塞または腎血管閉塞の解除からの時間経過が同一な5匹を1群として検討した。対照ラットでは単に開腹と閉腹操作のみに留めた。以下に記す手術操作は、ネブタール (30mg/kg 体重使用) 麻酔下で行われた。

1. 左尿管閉塞群

左腎盂より約 10mm 下方の位置で、左尿管を絹糸を用いて二重に結紮した。尿管結紮30分、3時間、6時間、2日および7日後に分腎機能変化を検討した。

2. 一過性左腎静脈閉塞群

左腎静脈を、クランプを用いて30分間閉塞した。閉塞解除30分、3時間、6時間、2日および7日後に分腎機能変化を検討した。

3. 一過性左腎動脈閉塞群

左腎動脈を、クランプを用いて30分間閉塞した。閉塞解除30分、3時間、6時間、2日および7日後に分腎機能変化を検討した。

4. 対照ラット群

単なる開腹・閉腹操作施行30分、3時間、6時間、2日および7日後に分腎機能変化を検討した。

PAH, paraaminohippurate; R_{DTPA}, radioactivities of Tc-99m DTPA; R_{hippuran}, radioactivities of I-131 hippuran; RI, radioisotope; Tc-99m, technetium-99m

II. 方 法

1. 使用放射性医薬品

I-131 hippuran (第一ラジオアイソトープ, 東京) は, 市販の放射能濃度 $250 \mu\text{Ci/ml}$ (9.25MBq/ml) の注射液 2ml を用いた。

Tc-99m DTPA は, キットとして市販されている DTPA バイアル (第一ラジオアイソトープ) 内に $54 \mu\text{Ci/ml}$ (2.0MBq/ml) の放射能濃度の Tc-99mO_4^- を 3ml 注入して, 常温下で標識したものを用いた。

ラットへの実際の投与量を正確に算出するために, さらに I-131 と Tc-99m の二核種を同時計測する場合のそれぞれの核種への影響を補正するために, 使用 I-131 hippuran と Tc-99m DTPA の一部を用いて, 以下の如き標準液を作成した。その際, 高計数率下の数え落としを防止するために, 原液を 5 倍, 50 倍, 500 倍に希釈した液を標準液とした。

2. 血中クリアランス値および尿路排泄率の測定

1) 測定方法

各群の対照ラット, 左腎静脈閉塞群および左腎動脈閉塞群に対しては, RI 注入直前に左尿管を結紮した。陰茎にクランプを施して尿の漏出を防止した後, 右大腿静脈より $3 \mu\text{Ci}$ (0.11MBq) の I-131 hippuran を約 0.2ml 注入し, 続いて左大腿静脈より $7 \mu\text{Ci}$ (0.26MBq) の Tc-99m DTPA 約 0.2ml を注入した。RI 注入 5, 10, 15, 20 および 30 分後に, 尾静脈より $0.06 \pm 0.02\text{ml}$ の血液を採取した。30 分後の採血を終了後に, 直ちに心穿刺により屠殺し, 両腎に流出する血管および尿管を腎盂部で結紮した後, 腎臓, 尿管および膀胱を摘出した。

標準液, 血液および各臓器に含まれる放射能は, ウェル型シンチレーションカウンタ (アロカ, 東京) を用いて測定した。臓器の摘出 3 時間と 18 時間後の 2 回にわたり, $140\text{KeV} \pm 25\%$ と $360\text{KeV} \pm 25\%$ の両方のエネルギーレンジで, 試料中に含まれる放射エネルギーを測定した。

2) データ解析

i. 投与量および採取血液量の正確な算出

RI の投与量および採取血液量を正確に求めるために, 注入前後および採血前後の注射器の重量を測定し, RI および血液の比重を 1.0 と仮定して投与量および採取血液量を算出した。

ii. 二核種同時計測による補正

同一試料中にエネルギーの異なる 2 種類の核種が含まれている場合, 高エネルギー核種からの散乱線が低エネルギー側の核種の測定値に大きく影響を及ぼしてくる。今回の試料中には, Tc-99m (140KeV) と I-131

(360KeV) の二核種が混在しているために, Tc-99m の計測に際しては I-131 からのコンプトン散乱の影響を大きく受ける。この影響による誤差を除くために, 二つのエネルギーレンジ ($140\text{KeV} \pm 25\%$ と $360\text{KeV} \pm 25\%$) における測定値に対し以下の補正を行い, 試料中に含まれる I-131 hippuran と Tc-99m DTPA の計数値を正確に求めた。試料 (血液, 腎臓, 尿管および膀胱) に含まれる I-131 hippuran および Tc-99m DTPA の放射能をそれぞれ R_{hippuran} , R_{DTPA} とすると, これらは次式より求められる¹⁰⁾。

$$R_{\text{hippuran}} (\text{kBq}) = (n_1 c_1 - n_2 c_2) / (c_1 f_2 - c_2 f_1) \quad \cdots (1)$$

$$R_{\text{DTPA}} (\text{kBq}) = (n_1 f_2 - n_2 f_1) / (c_1 f_2 - c_2 f_1) \quad \cdots (2)$$

c_1 : Tc-99m DTPA 標準液の 140KeV レンジの計数値 (cpm/kBq)

c_2 : Tc-99m DTPA 標準液の 360KeV レンジの計数値 (cpm/kBq)

f_1 : I-131 hippuran 標準液の 140KeV レンジの計数値 (cpm/kBq)

f_2 : I-131 hippuran 標準液の 360KeV レンジの計数値 (cpm/kBq)

n_1 : 試料の 140KeV レンジにおける計数値 (cpm)

n_2 : 試料の 360KeV レンジにおける計数値 (cpm)

iii. 血中クリアランス値の算出

血中クリアランス値は, RI 投与 5, 10, 15, 20 および 30 分後の採取血液に含まれる放射能濃度を, 単一コンパートメントモデルで解析して求めた。すなわち単一コンパートメント解析では, 横軸に時間を, 縦軸に対数目盛で放射能 (計数値) を図示すると, 時間放射能曲線は直線で近似される。得られた直線と縦軸との交点および勾配を用いて, 血中クリアランス値は次式より求められる¹¹⁾。

$$\text{血中クリアランス値} = D \lambda / P \quad \cdots (3)$$

D : RI の全投与量

λ : クリアランス曲線の勾配 ($\lambda = 0.693 / T_{1/2}$)

P : 時間ゼロにおける血漿濃度

$T_{1/2}$: クリアランスの半減期

(3) 式より得られた数値をラット体重 100g 当りに補正して, 血中クリアランス値 (単位 ml/min/100g) を求めた。その際, I-131 hippuran で得られた血中クリアランス値が全腎 ERPF に相当し, Tc-99m DTPA で得られた血中クリアランス値が全腎 GFR に相当する。

iv. 分腎機能の算出 (全腎機能の分配)

左右腎の分腎 ERPF および分腎 GFR の算出は, 全

腎 ERPF および全腎 GFR を RI 注入30分後における左右腎への排泄率の比により分配して求めた。すなわち

$$\text{右腎 ERPF} = R / (R + L) \times \text{全腎 ERPF} \quad \cdots(4)$$

$$\text{左腎 ERPF} = L / (R + L) \times \text{全腎 ERPF} \quad \cdots(5)$$

$$\text{右腎 GFR} = R / (R + L) \times \text{全腎 GFR} \quad \cdots(6)$$

$$\text{左腎 GFR} = L / (R + L) \times \text{全腎 GFR} \quad \cdots(7)$$

R, L はそれぞれ右腎, 左腎からの排泄率である。

v. 濾過率の算出

全腎および分腎の濾過率 (filtration fraction, FF) は次式より求めた。

$$FF = GFR / ERPF \quad \cdots(8)$$

vi. 統計学的検定法

データの採否には, Smimoff の棄却検定を用いた。対照群に対する各閉塞群の統計学的有意差検定には Student の t 検定を用い, 危険率 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。得られた成績は, 平均値 \pm 標準偏差で示した。データ処理には, パーソナルコンピュータ PC9801 VX (NEC, 東京) を使用した。

成 績

I. 対照ラット群における尿路排泄率と全腎ならびに分腎の ERPF, GFR および FF 値

1 回の実験で 6 匹のラットを使用し, そのうち 5 匹を閉塞群, 残り 1 匹を対照とした。この対照について, 単なる開腹・閉腹操作施行 30 分, 3 時間, 6 時間, 2 日および 7 日後で得られた測定値にほとんど差異はみられなかったため, 各時間毎で求められた値の平均値を対照群の値とした。

左尿管閉塞の対照群 ($n = 5$) では, I-131 hippuran (hippuran) は投与後 30 分以内に右腎から投与量の $29.6 \pm 3.6\%$ が, 左腎から $32.8 \pm 4.0\%$ が, したがって両腎から $62.4 \pm 4.1\%$ が排泄された。Tc-99m DTPA (DTPA) は, 投与後 30 分以内に右腎から投与量の $16.7 \pm 1.9\%$ が, 左腎から $16.3 \pm 2.6\%$ が, したがって両腎から $33.0 \pm 2.8\%$ が排泄された。全腎 ERPF 値 (hippuran の血中クリアランス値) は $2.33 \pm 0.38 \text{ ml/min/100g}$ を, 全腎 GFR 値 (DTPA の血中クリアランス値) は $1.35 \pm 0.19 \text{ ml/min/100g}$ の数値を示した。分腎 ERPF 値は右腎で $1.11 \pm 0.26 \text{ ml/min/100g}$ を, 左腎で $1.22 \pm 0.17 \text{ ml/min/100g}$ を, また分腎 GFR 値は右腎で $0.69 \pm 0.15 \text{ ml/min/100g}$ を, 左腎で $0.66 \pm 0.10 \text{ ml/min/100g}$ の数値を示した。FF 値は右腎で 0.63 ± 0.12 を, 左腎で 0.55 ± 0.09 を, 両腎全体で 0.58

± 0.02 の数値を示した。

一過性左腎静脈閉塞の対照群 ($n = 5$) では, 投与後 30 分以内に hippuran は右腎から投与量の $30.6 \pm 1.4\%$ が, 左腎から $30.1 \pm 3.5\%$ が, 両腎から $60.8 \pm 4.8\%$ が排泄された。DTPA は, 右腎から投与量の $15.0 \pm 3.0\%$ が, 左腎から $13.2 \pm 2.6\%$ が, 両腎から $28.2 \pm 5.5\%$ が排泄された。全腎 ERPF 値は $2.19 \pm 0.41 \text{ ml/min/100g}$ を, 全腎 GFR 値は $1.09 \pm 0.18 \text{ ml/min/100g}$ の数値を示した。分腎 ERPF 値は右腎で $1.10 \pm 0.17 \text{ ml/min/100g}$ を, 左腎で $1.09 \pm 0.24 \text{ ml/min/100g}$ を, また分腎 GFR 値は右腎で $0.58 \pm 0.10 \text{ ml/min/100g}$ を, 左腎で $0.51 \pm 0.08 \text{ ml/min/100g}$ の数値を示した。FF 値は右腎で 0.53 ± 0.03 を, 左腎で 0.47 ± 0.04 を, 両腎全体で 0.50 ± 0.01 の数値を示した。

一過性左腎動脈閉塞の対照群 ($n = 5$) では, hippuran は投与後 30 分以内に, 右腎から投与量の $31.9 \pm 0.6\%$ が, 左腎から $31.6 \pm 0.5\%$ が, 両腎から $63.4 \pm 0.4\%$ が排泄された。DTPA は, 右腎から投与量の $16.4 \pm 1.4\%$ が, 左腎から $14.5 \pm 2.4\%$ が, 両腎から $30.9 \pm 3.8\%$ が排泄された。全腎 ERPF 値は $2.29 \pm 0.41 \text{ ml/min/100g}$ を, 全腎 GFR 値は $1.29 \pm 0.12 \text{ ml/min/100g}$ の数値を示した。分腎 ERPF 値は, 右腎で $1.14 \pm 0.19 \text{ ml/min/100g}$ を, 左腎で $1.14 \pm 0.22 \text{ ml/min/100g}$ を, また分腎 GFR 値は, 右腎で $0.69 \pm 0.07 \text{ ml/min/100g}$ を, 左腎で $0.60 \pm 0.06 \text{ ml/min/100g}$ の数値を示した。FF 値は右腎で 0.61 ± 0.03 を, 左腎で 0.53 ± 0.08 を, 両腎全体で 0.57 ± 0.05 の数値を示した。

以上, 3 群間の測定値を比較すると, hippuran と DTPA の排泄率と全腎ならびに分腎の ERPF 値および GFR 値には統計学的な有意差は認められなかった。したがって 3 群をまとめて平均値を算出すると, hippuran は投与後 30 分以内に右腎から投与量の $30.6 \pm 2.4\%$ が, 左腎から $31.6 \pm 3.2\%$ が, 両腎から $62.2 \pm 3.5\%$ が排泄された。DTPA は投与後 30 分以内に右腎から投与量の $16.1 \pm 2.1\%$ が, 左腎から $14.8 \pm 2.7\%$ が, 両腎から $30.9 \pm 4.3\%$ が排泄された。全腎 ERPF 値は $2.27 \pm 0.37 \text{ ml/min/100g}$ を, 全腎 GFR 値は $1.25 \pm 0.19 \text{ ml/min/100g}$ の数値を示した。分腎 ERPF 値は, 右腎で $1.12 \pm 0.20 \text{ ml/min/100g}$ を, 左腎で $1.15 \pm 0.20 \text{ ml/min/100g}$ を, また分腎 GFR 値は, 右腎で $0.65 \pm 0.12 \text{ ml/min/100g}$ を, 左腎で $0.60 \pm 0.10 \text{ ml/min/100g}$ の数値を示した。FF 値は右腎で 0.59 ± 0.09 を, 左腎で 0.52 ± 0.07 を, 両腎全体で 0.55 ± 0.05 の数値を示した。

投与後30分以内の尿路排泄率およびクリアランス値は共に、hippuranの方がDTPAよりも有意($P < 0.05$)に高い数値を示した。

II. 左尿管閉塞群における尿路排泄率と全腎ならびに分腎のERPF, GFRおよびFF値

左尿管閉塞群における閉塞側のhippuranとDTPAの排泄率(図1)は、尿管閉塞経過3時間、6時間、2日および7日後において共に有意($P < 0.05$)に低下し、閉塞後の経過が長い群程著明に低下した。閉塞後7日が経過した閉塞群における閉塞側のhippuranの排泄率の $8.5 \pm 3.5\%$ およびDTPAの排泄率の $2.1 \pm 1.2\%$ は、対照群の $32.8 \pm 4.0\%$ および $16.3 \pm 2.6\%$ と比較すると、それぞれ74.1%および87.1%の減少を示した。一方、非閉塞側のhippuranとDTPAの排泄率は共に増加し、閉塞経過6時間、2日および7日後の閉塞群では有意($P < 0.05$)に増加した。閉塞経過7日後の非閉塞側のhippuranの排泄率の $42.0 \pm 7.2\%$ およびDTPAの排泄率の $28.7 \pm 2.6\%$ は、対照群の29.6

$\pm 3.6\%$ および $16.7 \pm 1.9\%$ と比較すると、それぞれ41.9%および71.9%の増加を示した。両腎全体では、hippuranとDTPAの排泄率は閉塞後の経過が長い群程低下する傾向を示した。その際、DTPAの排泄率は対照群に比べ有意な低下は示さなかったが、hippuranの排泄率は閉塞経過2日後と7日後で有意($P < 0.05$)に低下した。閉塞経過7日後のhippuranの排泄率の $50.5 \pm 6.1\%$ は、対照群の $62.4 \pm 4.1\%$ と比較すると19.1%の減少を示した。

全腎ERPF(図2)は閉塞経過30分と3時間後では増加したが、閉塞経過6時間、2日および7日後では低下した。閉塞経過3時間後における全腎ERPF値の $2.92 \pm 0.14 \text{ ml/min/100g}$ は、対照群の $2.33 \pm 0.38 \text{ ml/min/100g}$ と比較すると、有意($P < 0.05$)に25.3%の増加を示した。一方、全腎GFR(図2)は閉塞後の経過が長い群程低下し、閉塞経過6時間、2日および7日後では有意($P < 0.05$)に低下した。閉塞経過7日後の全腎GFR値の $0.86 \pm 0.25 \text{ ml/min/100g}$ は、対照群の $1.35 \pm 0.19 \text{ ml/min/100g}$ と比較すると、36.3%の減少を示した。

閉塞側のERPFは、閉塞経過30分および3時間後

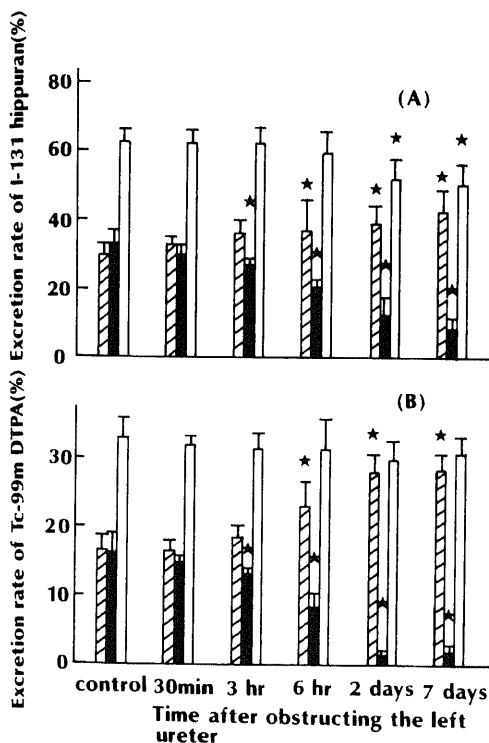


Fig.1. Excretion rate versus time after obstructing the left ureter. (A) I-131 Hippuran, (B) Tc-99m DTPA. □, Total; ▨, Right kidney; ■, Left kidney. Data are expressed as means \pm SEM. *: $P < 0.05$, compared with corresponding values measured in the control group.

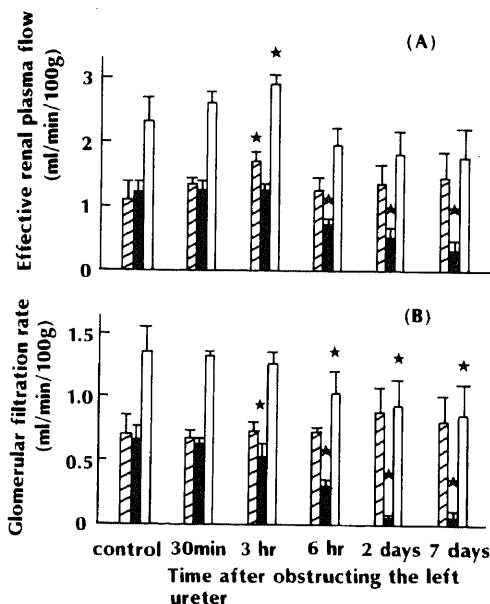


Fig.2. Effective renal plasma flow (A) and glomerular filtration rate (B) versus time after obstructing the left ureter. □, Total; ▨, Right kidney; ■, Left kidney. Data are expressed as means \pm SEM. *: $P < 0.05$, compared with corresponding values measured in the control group.

では有意な変化を示さなかったが、閉塞経過 6 時間、2 日および 7 日後では有意 ($P < 0.05$) に低下し、閉塞後の経過が長い程著明に低下した。閉塞経過 7 日後の ERPF 値の $0.30 \pm 0.14 \text{ ml/min/100g}$ は、対照群の $1.22 \pm 0.17 \text{ ml/min/100g}$ と比較すると、75.4%の減少を示した。非閉塞側の ERPF は対照群に比べ増加を示し、閉塞経過 3 時間後の非閉塞側の ERPF 値の $1.69 \pm 0.12 \text{ ml/min/100g}$ は、対照群の $1.11 \pm 0.26 \text{ ml/min/100g}$ と比較すると、52.2%の有意 ($P < 0.05$) な増加を示した。一方、閉塞側の GFR は、閉塞経過 30 分後を除き有意 ($P < 0.05$) に低下し、閉塞後の経過が長い程著明に低下した。閉塞経過 7 日後における閉塞側の GFR 値の $0.06 \pm 0.05 \text{ ml/min/100g}$ は、対照群の $0.66 \pm 0.10 \text{ ml/min/100g}$ と比較すると、91.0%の減少を示した。非閉塞側の GFR は、有意な増加は認められなかったが増加の傾向を示した。

全腎 FF (図 3) は低下し、閉塞経過 6 時間後を除き、いずれも有意 ($P < 0.05$) に低下した。閉塞経過 7 日後の全腎 FF 値の 0.48 ± 0.06 は、対照群の 0.58 ± 0.02 と比較すると、17.2%の減少を示した。閉塞側の FF はいずれの群においても低下し、閉塞経過 6 時間、2 日および 7 日後では有意 ($P < 0.05$) に低下した。閉塞経過 7 日後における閉塞側の FF 値の 0.23 ± 0.15 は、対照群の 0.55 ± 0.09 と比較すると、58.2%の減少を示した。非閉塞側の FF は、閉塞経過 3 時間後を除き有意な変化を示さなかったが、閉塞経過 3 時間後における非閉塞側の FF 値の 0.43 ± 0.04 は、対照群の 0.63 ± 0.12 と比較すると、31.7%の有意 ($P < 0.05$)

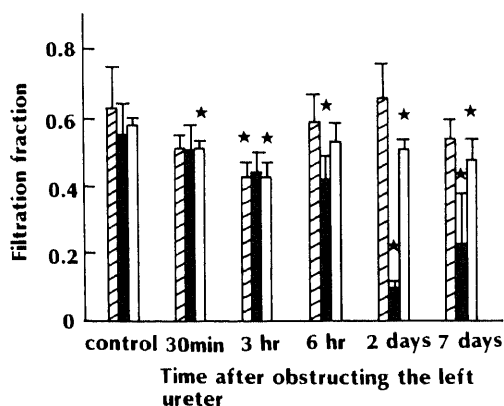


Fig. 3. Filtration fraction versus time after obstructing the left ureter. □, Total; ▨, Right kidney; ■, Left kidney. Data are expressed as means \pm SEM. *: $P < 0.05$, compared with corresponding values measured in the control group.

の減少を示した。

以上、全腎 ERPF は閉塞経過 30 分と 3 時間後では増加したが、閉塞経過 6 時間、2 日および 7 日後では低下傾向を示した。全腎 GFR は閉塞経過 30 分と 3 時間後では有意な変化を示さなかったが、閉塞経過 6 時間、2 日および 7 日後では有意 ($P < 0.05$) に低下した。閉塞側の ERPF, GFR および FF は共に低下し、閉塞後の経過が長い程著明に低下した。一方、非閉塞側の ERPF は増加し、特に閉塞経過 3 時間後では有意 ($P < 0.05$) に増加した。非閉塞側の GFR は、有意な変化を示さなかった。非閉塞側の FF は、閉塞経過 30 分および 3 時間後で低下し、特に 3 時間後では有意 ($P < 0.05$) に低下した。

Ⅲ. 一過性左腎静脈閉塞群における尿路排泄率と全腎ならびに分腎の ERPF, GFR および FF 値

左腎静脈閉塞群における閉塞側の hippuran と DTPA の排泄率 (図 4) は共に低下し、特に閉塞解除

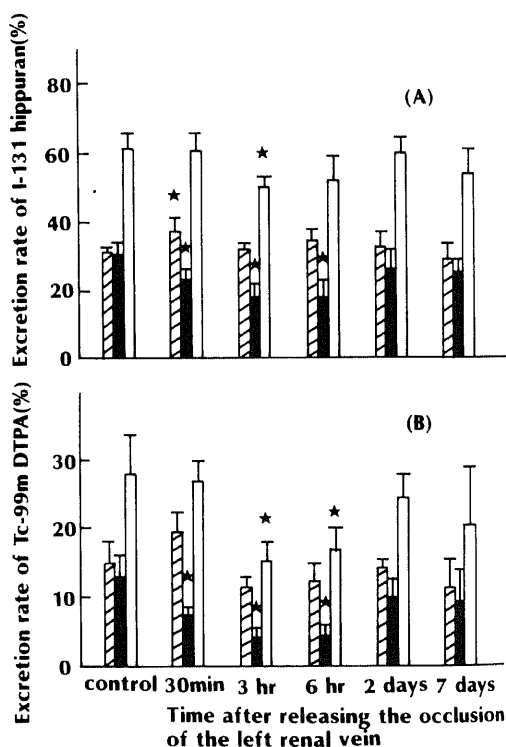


Fig. 4. Excretion rate versus time after releasing the occlusion of the left renal vein. (A) I-131 Hippuran, (B) Tc-99m DTPA. □, Total; ▨, Right kidney; ■, Left kidney. Data are expressed as means \pm SEM. *: $P < 0.05$, compared with corresponding values measured in the control group.

30分, 3時間および6時間後では, 対照群と比較すると有意 ($P<0.05$) に低下した. 閉塞解除6時間後では, 閉塞側の hippuran の排泄率の $17.9\pm4.7\%$ および DTPA の排泄率の $4.3\pm1.4\%$ は, 対照群の $30.1\pm3.5\%$ および $13.2\pm2.6\%$ と比較すると, それぞれ 40.5% および 67.4% の減少を示した. 一方, 非閉塞側の hippuran と DTPA の排泄率は, 閉塞解除30分後における hippuran の排泄率を除き, 有意な変化を認めなかった. 閉塞解除30分後では, 非閉塞側の hippuran の排泄率の $37.3\pm4.0\%$ は, 対照群の $30.6\pm1.4\%$ と比較すると, 21.9% の有意 ($P<0.05$) な増加を示した. 両腎全体での hippuran と DTPA の排泄率は, 閉塞解除3時間および6時間後では低下し, 特に閉塞解除3時間後の hippuran の排泄率と閉塞解除3時間および6時間後の DTPA の排泄率は有意 ($P<0.05$) に低下した. 閉塞解除3時間後の hippuran の排泄率の $50.1\pm3.4\%$ および DTPA の排泄率の $15.3\pm2.6\%$ は, 対照群の $60.8\pm4.8\%$ および $28.2\pm5.5\%$ と比較すると, それぞれ 17.6% および 45.7% の減少を示した.

全腎 ERPF と全腎 GFR (図5) は, いずれも有意な変化を示さなかった. しかし閉塞側の ERPF と

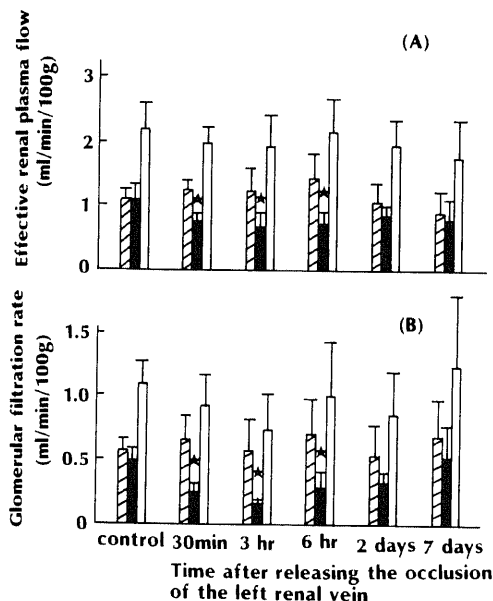


Fig. 5. Effective renal plasma flow (A) and glomerular filtration rate (B) versus time after releasing the occlusion of the left renal vein. □, Total; ▨, Right kidney; ■, Left kidney. Data are expressed as means \pm SEM. *: $P<0.05$, compared with corresponding values measured in the control group.

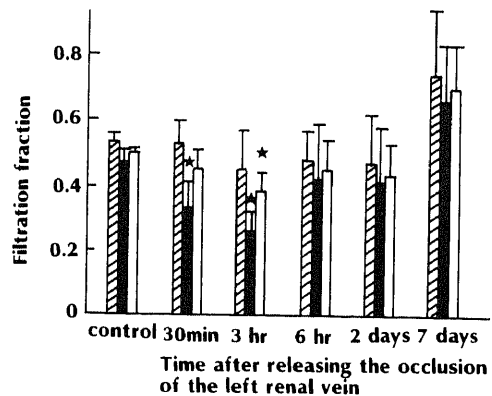


Fig. 6. Filtration fraction versus time after releasing the occlusion of the left renal vein. □, Total; ▨, Right kidney; ■, Left kidney. Data are expressed as means \pm SEM. *: $P<0.05$, compared with corresponding values measured in the control group.

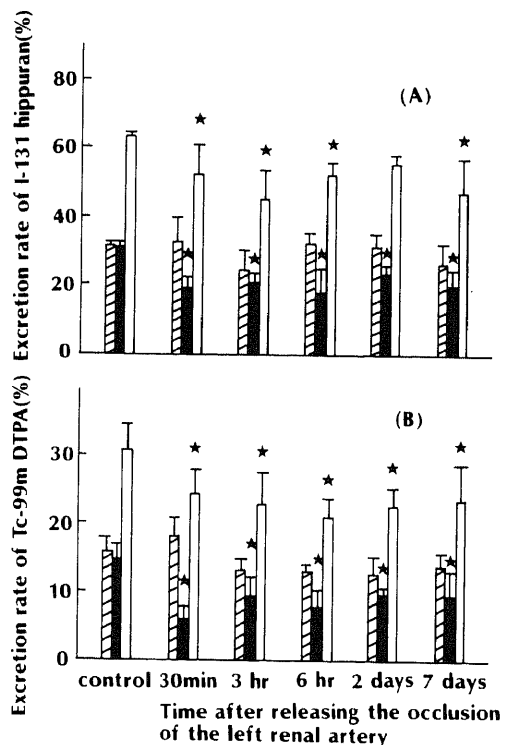


Fig. 7. Excretion rate versus time after releasing the occlusion of the left renal artery. (A) I-131 Hippuran, (B) Tc-99m DTPA. □, Total; ▨, Right kidney; ■, Left kidney. Data are expressed as means \pm SEM. *: $P<0.05$, compared with corresponding values measured in the control group.

GFR は低下し、特に閉塞解除30分、3時間および6時間後で有意 ($P < 0.05$) に低下した。閉塞解除3時間後の分腎 ERPF 値の $0.69 \pm 0.23 \text{ ml/min/100g}$ および分腎 GFR 値の $0.17 \pm 0.03 \text{ ml/min/100g}$ は、対照群の $1.09 \pm 0.24 \text{ ml/min/100g}$ および $0.51 \pm 0.08 \text{ ml/min/100g}$ と比較すると、それぞれ36.7%, 66.7%の減少を示した。一方、非閉塞側の ERPF と GFR は、共に有意な変化を示さなかった。

全腎 FF (図6) は、閉塞解除3時間後の群以外では有意に変化しなかった。しかし閉塞解除3時間後では全腎 FF 値の 0.38 ± 0.06 は、対照群の 0.50 ± 0.01 と比較すると、有意 ($P < 0.05$) に24.0%の減少を示した。閉塞側の FF は、閉塞解除6時間、2日および7日後では有意に変化しなかったが、閉塞解除30分および3時間後では有意 ($P < 0.05$) に低下した。閉塞解除3時間後の分腎 FF 値の 0.26 ± 0.06 は、対照群の 0.47 ± 0.04 と比較すると、44.7%の減少を示した。一方、非閉塞側の FF は、いずれも対照群と比べて有意な変化を示さなかった。

以上、ERPF と GFR は非閉塞側では有意に変化しなかったが、閉塞側では閉塞解除30分、3時間および

6時間後では共に有意 ($P < 0.05$) に低下した。

IV. 一過性左腎動脈閉塞群における尿路排泄率と全腎ならびに分腎の ERPF, GFR および FF 値

左腎動脈閉塞群における閉塞側の hippuran と DTPA の排泄率 (図7) は、閉塞解除30分、3時間、6時間、2日および7日後のいずれにおいても有意 ($P < 0.05$) に低下したが、非閉塞側ではいずれも有意な変化を示さなかった。閉塞解除3時間後の閉塞側の hippuran の排泄率の $20.6 \pm 3.5\%$ および DTPA の排泄率の $9.6 \pm 2.9\%$ は、対照群の $31.6 \pm 0.5\%$ および $14.5 \pm 2.4\%$ と比較すると、それぞれ34.8%および33.8%の減少を示した。両腎全体での hippuran と DTPA の排泄率は、閉塞解除30分、3時間、6時間および7日後で有意 ($P < 0.05$) に低下した。閉塞解除2日後では、hippuran の排泄率は有意な低下を示さなかったが、DTPA の排泄率は有意 ($P < 0.05$) に低下した。一方、閉塞解除3時間後では、hippuran の排泄率の $45.3 \pm 9.1\%$ および DTPA の排泄率の $23.1 \pm 4.5\%$ は、対照群の $63.4 \pm 0.4\%$ および $30.9 \pm 3.8\%$ と比較すると、それぞれ28.5%および25.2%の減少を示した。

全腎 ERPF と全腎 GFR (図8) は、閉塞解除後の時間の異なるいずれの群においても対照群に比べ有意な変化を示さなかった。しかし閉塞側の ERPF と GFR は共に低下傾向を示し、特に閉塞解除30分後の分腎 ERPF と閉塞解除30分および3時間後の分腎 GFR は有意 ($P < 0.05$) に低下した。閉塞解除30分後の分腎 ERPF 値の $0.73 \pm 0.08 \text{ ml/min/100g}$ および分腎 GFR 値の $0.32 \pm 0.12 \text{ ml/min/100g}$ は、対照群の

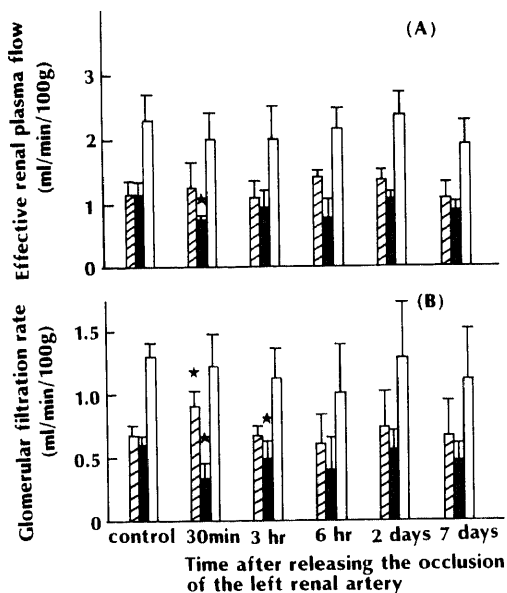


Fig. 8. Effective renal plasma flow (A) and glomerular filtration rate (B) versus time after releasing the occlusion of the left renal artery. □, Total; ▨, Right kidney; ■, Left kidney. Data are expressed as means \pm SEM. *: $P < 0.05$, compared with corresponding values measured in the control group.

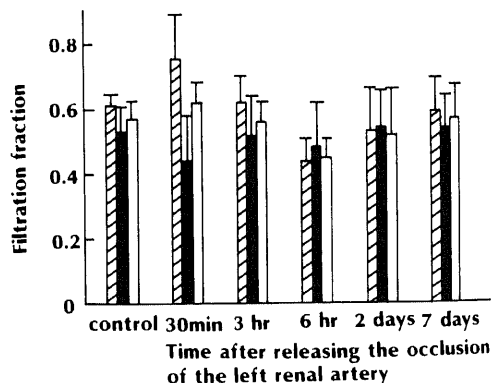


Fig. 9. Filtration fraction versus time after releasing the occlusion of the left renal artery. □, Total; ▨, Right kidney; ■, Left kidney. Data are expressed as means \pm SEM. *: $P < 0.05$, compared with corresponding values measured in the control group.

1.14±0.22ml/min/100g および 0.60±0.06ml/min/100g と比較すると、それぞれ36.0%および46.7%の減少を示した。閉塞群における非閉塞側の ERPF と GFR は、閉塞解除30分後の GFR を除き有意な変化を示さなかった。閉塞解除30分後の非閉塞側の GFR 値 0.91±0.13ml/min/100g は、対照群の 0.69±0.07 ml/min/100g と比較すると、31.9%の有意 ($P<0.05$) な増加を示した。

全腎 FF および分腎 FF (図9) は、閉塞解除後の時間の異なるいずれの群においても、対照群に比べ有意な変化を示さなかった。

以上、閉塞群における閉塞側の ERPF と GFR は低下した。非閉塞側の ERPF と GFR は、閉塞解除30分後の GFR を除き有意には変化しなかったが、閉塞解除30分後の分腎 GFR は有意 ($P<0.05$) に増加した。

考 察

核医学的分腎機能評価法として、I-131 hippuran による ERPF または Tc-99m DTPA による GFR の定量的測定が、現在ルーチンに行われつつある。通常は ERPF と GFR のどちらか一方による評価のみで済まされることが多い。しかし ERPF と GFR 間で分離が見られる場合も報告されており⁹⁾、それ故 ERPF 物質と GFR 物質のどちらか一方を選択する場合に、どちらによる評価がより有用かを理解しておく必要がある。しかしこの点に関して、ERPF と GFR の変動を同時に経時的に詳細に評価した報告はこれまでにほとんどみられない。僅かに Kramer ら¹²⁾はカテーテルを用いてラットの分腎尿を採取し、PAH とイヌリンのクリアランス値を直接算出して分腎機能の変動を同時に評価しているが、この報告¹²⁾では片側腎動脈をクリップで狭窄させたモデルによる検討であり、今回検討したような腎動脈閉塞のみならず、腎静脈閉塞や尿路閉塞まで検討したような詳細な報告は今日に至るまで殆どみられていない。

本研究では、尿路閉塞、一過性腎静脈閉塞および一過性腎動脈閉塞を作成したラットを用いて、分腎の ERPF と GFR を同時に測定し、両機能の変化を比較検討した。今回、ERPF を評価するために用いた I-131 hippuran は1回循環で90%が腎動脈より除去され、その際80%は尿細管より分泌され、残り20%は糸球体より濾過される⁹⁾。また I-131 hippuran は、血液中ではその60%あまりが蛋白と結合し、赤血球内にも取り込まれることが知られている⁹⁾。一方、GFR を評価するために用いた Tc-99m DTPA は分子量500のキレート剤で、血中蛋白との結合は3-5%と極めて低

く、糸球体より排泄されるが尿細管からは分泌されない⁹⁾。また Tc-99m DTPA は静注すると毛細血管を速やかに通過して細胞外液に分布するが、細胞内には入らないことが指摘されている⁹⁾。

I. 対照群における尿路排泄率と全腎ならびに分腎の ERPF, GFR および FF 値

1. 尿路排泄率

今回の結果では、投与後30分以内に I-131 hippuran は投与量の62.2±3.5%が、Tc-99m DTPA は30.9±4.3%が尿中に排泄された。両物質の体内分布について、ラットにおける I-131 hippuran と Tc-99m DTPA の同時投与による検討はこれまでに報告されていないが、単独投与による検討では、I-131 hippuran の投与後30分以内における排泄率は73.4%であったとの報告がみられる¹³⁾。一方、Tc-99m DTPA については、正常ラットの場合に注射10分後に腎の放射能は11.8%と最大となり、30分後には5.6%に低下したと報告されている¹⁴⁾。しかしこのラットにおける検討¹⁴⁾では、膀胱内の尿中への排泄率は求められていない。正常のウサギとイヌで求めた尿中排泄率の検討では、ウサギ¹⁵⁾の場合投与後30分以内に I-131 hippuran は両腎に3.0%が、膀胱に71.3%が分布し、Tc-99m DTPA は両腎に4.1%が、膀胱に43.5%が分布したとの報告がみられる。イヌ¹⁶⁾では、投与後30分内の I-131 hippuran と Tc-99m DTPA の尿路排泄率は、それぞれ54.7%と24.7%の結果を示したと報告されている。またイヌを用いた他の検討¹⁷⁾では、Tc-99m DTPA は静注3分後で一側腎に投与量の4.4%が集積するのが最大であり、血液中の27.6%の集積および筋肉の22.1%の集積に比べて、腎への集積ははるかに少なかったと報告されている。さらに静注30分後では、一側腎の放射能は投与量の1.5%に減少し、尿中排泄率は投与3分後における投与量の3.3%から30分後には投与量の34.4%に増加したと述べている¹⁷⁾。今回得られた I-131 hippuran の尿中排泄率は投与量の62.2%であり、Taylor ら¹³⁾の報告の73.4%に比べやや低かったが、Tc-99m DTPA の尿中排泄率の30.9%の約2倍の数値を示し、諸家の報告^{13,17)}にほぼ一致した結果が得られた。

2. 全腎ならびに分腎の ERPF, GFR および FF 値

対照群において、全腎 ERPF 値は 2.27±0.37ml/min/100g の結果を、また分腎 GFR 値は 1.25±0.19 ml/min/100g の結果を示した。正常ラットにおける I-131 hippuran のクリアランス値として、2.06¹⁸⁾、2.15¹⁹⁾および2.5²⁰⁾ ml/min/100g の数値が以前より報

告されており、今回の結果は従来の結果と極めて良く合致した。また Tc-99m DTPA を用いて今回得られた GFR の 1.25 ml/min/100g は、同様に Tc-99m DTPA を用いて McAfee ら¹⁸⁾が得た GFR 値の 0.88 ml/min/100g と比較するとやや高いが、インスリンを用いて Walker ら²⁰⁾が得た値の 1.30 ml/min/100g に極めて近似しており、ほぼ満足すべきものと思われる。

今回得られた FF 値の 0.55 は、正常ラットにおける諸家の報告 0.35 ないし 0.45^{22,23)} と比較するとやや高いが、約 1.0 の FF 値の報告¹²⁾もみられるので、今回得られた結果はほぼ満足しうるものと思われる。

II. 分腎機能算出方法の妥当性

本研究では全腎 ERPF および全腎 GFR を RI 投与後 30 分の左右腎への排泄率の比で分配することによって、それぞれ左右腎の分腎 ERPF および分腎 GFR を求めた。従来、注射後 25 分²⁴⁾または 30 分²⁵⁾の膀胱内排泄率が ERPF 値あるいは GFR 値とよく相関することから、尿中に排泄された RI 量から分腎機能を求めることも妥当とされてきた。その際、注射後 30 分間の尿中排泄率から ERPF 値が算出可能であったとの報告もみられる²⁶⁾。したがって RI 注射後 30 分ではすでに投与量の多くが腎から膀胱 (尿) へ排泄されているため、今回のように全腎 ERPF や全腎 GFR を 30 分間の左右腎の排泄比で分配して分腎 ERPF や分腎 GFR を求めても支障はないと思われる。

III. 左尿管閉塞群における分腎機能変化

尿路閉塞における腎機能変化は、以前より動物^{27,28)}やヒト²⁹⁾で核医学手法によって検討されてきたが、いずれも腎を関心領域とした時間放射能曲線上のパターンの変化を検討したものであった。尿路の閉塞期間が長くなるにつれて種々の腎機能変化が生じると共に、種々の代謝の変化も生ずることが知られている³⁰⁾。さらに腎の機能や代謝がいったん障害されると、尿路閉塞が解除された後も GFR 値の低下や電解質再吸収の減少などの障害が残ることも指摘されている^{31,32)}。今回の検討では、閉塞側の hippuran と DTPA の排泄率、分腎の ERPF 値、GFR 値および FF 値は共に低下し、分腎 ERPF 値の低下よりも分腎 GFR 値の低下の方が大きいことが示された。非閉塞側では hippuran と DTPA の排泄率および分腎 ERPF 値は共に増加し、分腎 GFR 値は有意ではなかったが対照群に比べ増加傾向を示し、分腎 FF 値は低下した。この際、非閉塞側の ERPF 値と GFR 値の増加は、閉塞側の機能低下を非閉塞側で代償しているためと思われる。閉塞経過 3 時間以内では、全腎 ERPF 値は増加したのに対し、全腎 GFR 値は有意な変化を示さなかった。ま

た閉塞より 6 時間以上を経過した群では、全腎 ERPF 値は有意な変化を示さなかったが、全腎 GFR 値は有意 ($P < 0.05$) に低下し、その結果全腎 FF 値は低下した。すなわち両腎全体では、閉塞経過 3 時間以内の FF 値の低下は非閉塞側の ERPF 値の増加によるものであり、閉塞経過 6 時間以後の FF 値の低下は閉塞側の GFR 値の低下によると思われる。

尿管の急性閉塞では、閉塞直後に腎血流の一過性増加が生ずることがすでに報告されている^{33,34)}。Murphy ら³⁵⁾は、麻酔下のイヌでは腎血流は閉塞後 30 分の時点まで一過性に約 30% 増加し、その後低下すると報告した。また Moody ら³⁶⁾によれば、覚醒したイヌにおいても閉塞直後より 5 時間にわたり腎血流が一過性に増加することが指摘されている。今回の麻酔下のラットにおける検討でも、同様に閉塞経過 30 分から 3 時間後で ERPF 値が増加した。閉塞側ではプロスタグランジン産生の増加³⁷⁾が指摘されており、プロスタグランジンの増加により糸球体の輸入細動脈が拡張する結果、閉塞開始後の初期 (2 - 3 時間) に腎血流が一過性に増加するとされている³⁸⁾。したがって閉塞性尿路障害では ERPF は閉塞直後に一過性に増加した後、次第に減少するのに対して、GFR は尿管圧の増加により閉塞直後から減少することから、FF 値が低下すると思われる。なお閉塞直後では、糸球体前血管収縮のために ERPF と GFR 間で解離が生じることが指摘³⁹⁾されているが、本研究の結果はこの機構の存在を裏づけるものと思われる。さらに非閉塞側の ERPF は増加したが、これは閉塞側の ERPF の減少をある程度代償しているものと思われる。イヌ³⁸⁾やヒト³⁹⁾での一側腎摘出後の残存腎でも、この代償性機構の存在がよく認められている。

IV. 一過性左腎静脈閉塞群における分腎機能変化

腎静脈閉塞は、腎静脈血栓症、腎癌の腫瘍塞栓および腫瘍による腎外性圧迫等でしばしば起こりうるものが、臨床的によく知られている⁴⁰⁾。しかし腎静脈閉塞を実験的に検討した報告は、腎動脈閉塞の検討と比較すると極めて少ない⁴¹⁻⁴³⁾。

Dillely ら⁴²⁾および Radicio ら⁴³⁾はラットを用いて、また Selkurt ら⁴⁴⁾はイヌを用いて腎静脈閉塞における腎機能変化を検討しているが、いずれも腎静脈を部分的に閉塞させた場合の検討であり、30 分間完全閉塞させた後に閉塞を解除した今回のモデルとは異なっている。今回、非閉塞側の ERPF 値と GFR 値は有意な変化を示さなかったが、閉塞側では閉塞解除 30 分後から 6 時間後の hippuran と DTPA の排泄率、分腎 ERPF 値および分腎 GFR 値は共に有意 ($P < 0.05$) に

低下した。FF 値は、非閉塞側で有意な変化を示さなかったが、閉塞側では閉塞解除30分後と3時間後の群で有意 ($P<0.05$) に低下した。この際の FF 値の低下は、ERPF 値の低下よりも GFR 値の低下が大きいことによるものと思われた。

Dilley ら⁴²⁾は、腎静脈の部分的狭窄により腎静脈圧の増加をきたし、狭窄側の ERPF 値と GFR 値はいずれも対照値の60%まで減少し、したがって FF 値は狭窄側と非狭窄側で有意な変化を示さなかったと報告している。また Radicio ら⁴³⁾による微小穿刺法での検討では、ラットの腎静脈を部分的に閉塞させ、腎が腫大した1時間後に全腎 GFR 値は30–60%減少したと述べられている。今回の腎静脈閉塞における閉塞側の FF 値は明らかに低下し、FF 値は不変であったという Dilley ら⁴²⁾の結果とは一致しなかった。Dilley らの結果と一致しなかった理由として、Dilley らによる検討は腎静脈の部分的狭窄であるのに対し、今回の検討は一過性に完全閉塞させたことによる実験条件の相違のためと思われる。しかし閉塞側の ERPF 値と GFR 値が共に低下した点では、Dilley ら⁴²⁾の結果と一致した。また腎静脈閉塞解除30分後から6時間後における全腎 GFR 値の低下は、Radicio ら⁴³⁾の結果と一致した。

V. 一過性左腎動脈閉塞群における分腎機能変化

腎動脈狭窄は、粥状硬化症などの血管自体の病因のほか、腫瘍による圧迫など腎外性病因でも起こり、高血圧の原因となることが臨床的によく知られている⁴⁴⁾。また実験的にも1934年 Goldblatt ら⁴⁵⁾によって最初に検討がなされて以来、腎動脈狭窄の影響について多くの報告がみられる。しかしその多くは、レニン-アンギオテンシン系およびナトリウム貯留など、ホルモンや電解質に及ぼす腎動脈狭窄の影響についての検討である¹²⁰⁰⁴⁵⁴⁷⁾。動物実験による検討では、非狭窄腎が保存されている場合(2腎性1側動脈狭窄)と、摘出されている場合(1腎性1側動脈狭窄)で、高血圧発生の機序が異なることが知られている⁴⁸⁾。非狭窄腎が保存されている場合には、レニンは正常でナトリウム貯留の結果としての血漿増加がみられるのに対し、非狭窄腎が摘出されている場合には、レニン依存性が高くナトリウム貯留は少ないなど、非狭窄腎の有無による高血圧発生机序の違いが明らかにされつつある⁴⁹⁾⁴⁸⁾。ラットの片側性腎血管性高血圧では、アンギオテンシンIIを介した輸出細動脈の収縮が狭窄腎の GFR を維持するように働き、アンギオテンシンIIの作用を阻害すると輸出細動脈が拡張をきたし、ERPF を変化させることなく GFR の低下をきたすといわれている³²⁾。

今回検討したラットでは、非閉塞腎が保存されていることから、2腎性1側動脈狭窄モデルに相当するものと思われる。閉塞側では、閉塞解除30分後の ERPF 値の低下と解除30分と3時間後の GFR 値の低下が示された。Finn ら²²⁾はラットの片側腎動脈を60分間完全閉塞した後の腎機能の回復について、イヌリンクリアランスを用いて検討したが、閉塞側の GFR 値は今回の結果と同様に低下を示したと述べている。一方 Tayler ら¹³⁾は、ラットにおいて30分間の腎動脈閉塞後の腎機能について検討し、閉塞解除1日および7日後に腎機能は有意な変化を示さなかったが、解除6時間後に閉塞側の DTPA 排泄率が hippuran の排泄率よりも有意 ($P<0.05$) に低下したと述べていることから、分腎 ERPF よりも分腎 GFR の方がより高度に変化したことを示唆している。さらに今回の検討でも、FF 値は有意な変化を示さなかったが低下傾向を示したことは、分腎 GFR の方が分腎 ERPF よりも腎機能評価において優れている可能性を示している。

以上、一般に I-131 hippuran の腎集積は Tc-99m DTPA の腎集積の約2倍と高く、また I-131 hippuran によって急性尿路閉塞直後の ERPF 値の一過性増加の存在が明らかにされたように、I-131 hippuran による評価が Tc-99m DTPA による評価よりも一見優れているように思われた。しかしながら左尿管閉塞では閉塞直後から閉塞側の GFR 値は一貫して低下し、かつ閉塞直後から一定期間経過した時点でも閉塞側の GFR 値の低下が ERPF 値の低下を凌駕した。また一過性左腎静脈閉塞では閉塞側の ERPF 値と GFR 値がいずれも対照群に比べ低下したが、ERPF 値の低下よりも GFR 値の低下が顕著であった。さらに一過性左腎動脈閉塞でも閉塞側の GFR 値の低下が示された。したがって左尿管閉塞、一過性左腎静脈閉塞および一過性左腎動脈閉塞共に、ほぼ障害直後の急性期の腎機能の変化は、ERPF 値の低下よりも GFR 値の低下が顕著に認められた。以上の理由により、I-131 hippuran と Tc-99m DTPA のうち一方を選択して腎機能の評価するとすれば、I-131 hippuran が ERPF 値を評価するという独自の利点を有するが、糸球体濾過物質で GFR 値を反映する Tc-99m DTPA を一般の日常核医学検査に用いることが実際上はるかに有用と思われる。また DTPA の標識核種の Tc-99m はより鮮明な画像を提供すること、物理的半減期が6時間と短く被検者の被曝が少ないことなど、hippuran の標識核種である I-131 に比べてはるかに有利な物理的性質を有している点でも Tc-99m DTPA を用いることが有用である。

結 論

腎機能評価薬剤である I-131 hippuran と Tc-99m DTPA の有用性を比較する目的で、尿管閉塞、一過性腎静脈閉塞および一過性腎動脈閉塞による片側性腎障害が分腎機能に及ぼす影響をラットで検討した。I-131 hippuran と Tc-99m DTPA を同一ラットに静注した後の時間経過に伴う I-131 hippuran と Tc-99m DTPA の血中濃度の変化および尿路への排泄率を、コンプトン散乱による各核種への影響を二核種分離の手法により除外して正確に算出し、単一コンパートメント解析を用いて左右腎個々の分腎 ERPF 値と分腎 GFR 値を実際に測定し、以下の結論を得た。

1. 左尿管閉塞の閉塞側の ERPF, GFR および FF は、閉塞 6 時間、2 日および 7 日後で共に有意 ($P < 0.05$) に低下し、尿管閉塞 7 日後の閉塞側の ERPF 値 0.30 ml/min/100g , GFR 値 0.06 ml/min/100g および FF 値 0.23 は、対照群と比較すると、それぞれ 75.4% , 91.0% および 58.2% の低下を示した。以上より閉塞側では ERPF の低下より GFR の低下の方が大きいことが判明した。非閉塞側では、一般に ERPF と GFR は増加傾向を、また FF は低下傾向を示し、閉塞 3 時間後の非閉塞側の ERPF 値の 1.69 ml/min/100g と FF 値の 0.43 は、対照群と比較すると、それぞれ有意 ($P < 0.05$) に 52.2% の増加および 31.7% の低下を示した。以上、閉塞側の機能低下に対し、非閉塞側の機能が增加する代償性機序の存在が示唆された。

2. 一過性左腎静脈閉塞の閉塞側の ERPF と GFR は共に閉塞解除 30 分、3 時間および 6 時間後で、また FF は解除 30 分および 3 時間後で有意 ($P < 0.05$) に低下した。閉塞解除 3 時間後の閉塞側の ERPF 値の 0.69 ml/min/100g , GFR 値の 0.17 ml/min/100g および FF 値の 0.26 は、対照群と比較すると、それぞれ 36.7% , 66.7% および 44.7% の有意 ($P < 0.05$) な減少を示した。以上より、閉塞側では ERPF の低下より GFR の低下の方が大きいことが判明した。非閉塞側では有意な変化は示さなかった。

3. 一過性左腎動脈閉塞の閉塞側では、解除 30 分後の ERPF と解除 30 分および 3 時間後の GFR は有意 ($P < 0.05$) に低下した。解除 30 分後の閉塞側の ERPF 値の 0.73 ml/min/100g および GFR 値の 0.32 ml/min/100g は、対照群と比較すると、それぞれ 36.0% および 46.7% の有意 ($P < 0.05$) な低下を示した。一方、非閉塞側の ERPF と GFR は共に増加傾向を示し、閉塞解除 30 分後の GFR 値の 0.91 ml/min/100g

は、対照群と比較すると 31.9% の有意 ($P < 0.05$) な増加を示した。

以上より左尿管閉塞、一過性左腎静脈閉塞および一過性左腎動脈閉塞共に、障害直後の急性期には ERPF の低下よりも GFR の低下がより大きいことが判明し、したがってこれら片側性腎疾患における腎機能変化の評価には、ERPF 物質よりも GFR 物質による評価が適切と思われた。

謝 辞

稿を終えるに当たり、御指導、御校閲を賜りました恩師久田欣一教授に深甚の謝意を表します。また、直接御指導、御助言を頂きました金沢大学校医学教室油野民雄講師、ならびに多大な御協力を頂きました金沢大学医学部核医学教室の諸先生に深く感謝致します。

尚、本論文の要旨は、第30回日本核医学会総会（於：東京）において発表した。

文 献

- 1) Burbank, M. K., Tauxe, W. N., Maher, F. T. & Hunt, J. C.: Evaluation of radioiodinated hippuran for the estimation of renal plasma flow. *Mayo Clin. Proc.*, **36**, 372-386 (1961).
- 2) Barbour, G. L., Crumb, C. K., Boyd, C. M., Reeves, R. D., Rastogi, S. P. & Patterson, R. M.: Comparison of inulin, iothalamate, and 99m Tc-DTPA for measurement of glomerular filtration rate. *J. Nucl. Med.*, **12**, 317-320 (1976).
- 3) Schlegel, J. U. & Hamway, S. A.: Individual renal plasma flow determination in 2 minutes. *J. Urol.*, **116**, 282-285 (1976).
- 4) Gates, G. F.: Glomerular filtration rate: Estimation from fractional renal accumulation of Tc-99m DTPA (stannous). *Am. J. Roentgenol.*, **138**, 565-570 (1982).
- 5) Chervu, L. R. & Blaufox, M. D.: Renal radiopharmaceuticals—An update. *Semin. Nucl. Med.*, **12**, 224-245 (1982).
- 6) Shames, D. M. & Korobkin, M.: A simple technique for measuring relative renal blood flow. *J. Nucl. Med.*, **17**, 876-879 (1976).
- 7) Hauser, W., Atkins, H. L., Nelson, K. G. & Richards, P.: Technetium-99m DTPA: a new radiopharmaceutical for brain and kidney scanning. *Radiology*, **94**, 679-684 (1970).
- 8) 油野民雄, 高山輝彦, 中嶋憲一, 利波紀久, 久田欣一, 安原修一郎, 宮森 勇, 竹田亮祐: カプトブリ

- ル投与中の分腎機能変化. 腎血管性高血圧における診断的意義. 核医学, 24, 975-982 (1987).
- 9) 油野民雄, 高山輝彦, 中嶋憲一, 瀬戸幹人, 利波紀久, 久田欣一: 腎血管性高血圧症の治療 (PTA または外科的血行再建術) 前後における分腎機能測定の有効性. 核医学, 26, 1161-1167 (1989).
- 10) Rocha, A. F. G. & Habert, J. C.: Dual Isotope Counting; Textbook of Nuclear Medicine Basic Science, vol.1, p70, Lea & Febiger, Philadelphia, 1978.
- 11) AliJafri, R., Britton, K. E., Nimmon, C. C., Solanki, K., Al-Nahas, A., Bomanji, J., Fettich, J. & Hawkins, L. A.: Tc-99m MAG3, A comparison with Iodine-123 and Iodine-131 orthoiodohippurate, in patients with renal disorders. J. Nucl. Med., 29, 147-158 (1988).
- 12) Kramer, P. & Ochwaldt, B.: Sodium excretion in Goldblatt hypertension. Pflügers Arch., 332, 332-345 (1972).
- 13) Taylor, A. & Lallone, R.: Differential renal function in unilateral injury: Possible effects of radiopharmaceutical choice. J. Nucl. Med., 26, 77-80 (1985).
- 14) Prato, F. S., Wisenberg, G., Marshall, T. P., Uksik, P. & Zabel, P.: Comparison of the biodistribution of Gadolinium-153 DTPA and Technetium-99m DTPA in rats. J. Nucl. Med., 29, 1683-1687 (1988).
- 15) McAfee, J. G., Subramanian, G., Schneider, R. F., Roskopf, M., Lyons, B., Ritter, C., Zapf-Longo, C., Palladino, E. & Thomas, F. D.: Tc-99m-DADS complexes as renal function and imaging agents: II Biological comparison with iodine-131 Hippuran. J. Nucl. Med., 26, 375-386 (1985).
- 16) McAfee, J. G., Grossman, Z. D., Gagne, G., Zens, A. L., Subramanian, G., Thomas, F. D., Fernandez, P. & Roskopf, M. L.: Comparison of renal extraction efficiencies for radioactive agents in the normal dog. J. Nucl. Med., 22, 333-338 (1981).
- 17) McAfee, J. G., Gagne, G., Atkins, H. L., Kirchner, P. T., Reba, R. C., Blafox, M. D. & Smith, E. M.: Biological distribution and excretion of DTPA labeled with Tc-99m and In-111. J. Nucl. Med., 20, 1273-1278 (1979).
- 18) McAfee, J. G., Thomas, F. D., Subramanian, G., Lyons, B. & Roskopf, M.: Detection of diffuse glomerular lesions in rats: I Comparisons of conventional radioactive agents. J. Nucl. Med., 27, 502-512 (1986).
- 19) Blafox, M. D., Guttman, R. D. & Merrill, J. P.: Measurement of renal function in the rat with single injection clearances. Am. J. Physiol., 212, 629-632 (1967).
- 20) Lee, H. B. & Blafox, M. D.: Technetium-99m MAG3 clearances after captopril in experimental renovascular hypertension. J. Nucl. Med., 30, 666-671 (1989).
- 21) Walker, L. A., Buscemi-bergin, M. & Gellai, M.: Renal hemodynamics in conscious rats: Effects of anesthesia, surgery and recovery. Am. J. Physiol., 245, F67-F74 (1983).
- 22) Finn, W. F. & Chevalier, R. L.: Recovery from postischemic acute renal failure in the rat. Kidney Int., 16, 113-123 (1979).
- 23) Provoost, A. P., Dekeijzer, M. H., Wolff, E. D. & Molenaar, J. C.: Development of renal function in the rat. Renal Physiol., Basel 6, 1-9 (1983).
- 24) 平川顕名, 上山秀麿, 桑原道義: 臓器循環測定の実際—腎レノグラムのアナログシミュレーション. 総合臨床, 20, 1706-1720 (1971).
- 25) Schlegel, J. U. & Bakule, P. T.: A diagnostic approach in detecting renal and urinary tract disease. J. Urol., 104, 2-10 (1970).
- 26) 前田盛正, 山口三男, 長谷川隆, 吉田 博: I-131 Orthoiodohippurate (OIH) による Renogram および Cystogram と有効腎血漿流量 (ERPF) の測定. 核医学, 20, 391-398 (1983).
- 27) Denneberg, T., Hansson, E. & Hedenskog, I.: Functional studies with 123 I-labelled hypaque in experimental hydronephrosis. Acta Chir. Scand., 121, 465-475 (1961).
- 28) Katul, M. J. & Wax, S. H.: Evaluation of renal function during experimental hydronephrosis by means of the radioisotope renogram. Surg. Gynecol. Obstet., 126, 563-571 (1968).
- 29) Denneberg, T.: The radioactive hypaque renogram in acute renal obstruction. Acta Chir. Scand., 118, 231-239 (1959/60).
- 30) Wright, F. S.: Effects of urinary obstruction on glomerular filtration rate and renal blood flow.

Semin. Neph., 2, 5-16 (1982).

- 31) **Yarger, W. E. & Buerkert, J.:** Effect of urinary tract obstruction on renal tubular function. Semin. Neph., 2, 17-30 (1982).
- 32) **Kurokawa, K., Fine, L. G. & Klahr, S.:** Renal metabolism in obstructive nephropathy. Semin. Neph., 2, 31-39 (1982).
- 33) **Murphy, G. P. & Scott, W. W.:** The renal hemodynamic response to acute and chronic ureteral occlusions. J. Urol., 95, 636-657 (1966).
- 34) **Moody, T. E., Vaughan, E. D. & Gillenwater, J. Y.:** Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral ureteral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. Invest. Urol., 13, 246-251 (1975).
- 35) **Morrison, A. R.:** Alterations in intrarenal hormones in urinary tract obstruction. Semin. Neph., 2, 40-45 (1982).
- 36) **Vaughan, E. D., Shenasky, J. H. & Gillenwater, J. Y.:** Mechanism of acute hemodynamic response to ureteral occlusion. Invest. Urol., 9, 109-118 (1971).
- 37) **Hsu, C. H., Kurtz, T. W., Rosenzweig, J. & Weller, J. M.:** Intrarenal hemodynamics and renal function in postobstructive uropathy. Invest. Urol., 15, 348-351 (1978).
- 38) **Bugge-Asperheim, B. & Kiil, F.:** Examination of growth-mediated changes in hemodynamics and tubular transport of sodium, glucose and hippurate after nephrectomy. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 22, 255-265 (1968).
- 39) **Flanigan, W. J., Burns, R. O., Takacs, F. J. & Merrill, J. P.:** Serial studies of glomerular filtration rate and renal plasma flow in kidney transplant donors, identical twins and allograft recipients. Am. J. Surg., 116, 788-793 (1968).
- 40) **Harrison, T. R.:** Principles of Internal Medicine. 8th ed., p1457-1458, McGraw-Hill Kogakusya Inc., Tokyo, 1977.
- 41) **Selkurt, E. E., Hall, P. W. & Spencer, M. P.:** Response of renal blood flow and clearance to graded partial obstruction of the renal vein. Am. J. Physiol., 157, 40-46 (1949).
- 42) **Dilley, J. R., Corradi, A. & Arendshorst, W. J.:** Glomerular ultrafiltration dynamics during increased renal venous pressure. Am. J. Physiol., 244, F650-F658 (1983).
- 43) **Radicio, J., Herrera-Acosta, J., Sellman, J. C., Rector, F. C. & Seldin, D. W.:** Studies on glomerulotubular balance during aortic constriction, ureteral obstruction and venous occlusion in hydroperic and saline-loaded rats. Nephron, 6, 437-456 (1969).
- 44) **Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R. F. & Summerville, W. W.:** Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med., 59, 347-379 (1934).
- 45) **Ploth, D. W.:** Angiotensin-dependent renal mechanisms in two-kidney, one clip renal vascular hypertension. Am. J. Physiol., 245, F131-F141 (1983).
- 46) **Ichikawa, I., Ferrone, R. A., Duchin, K. L., Manning, M., Dzau, V. J. & Brenner, B. M.:** Relative contribution of vasopressin and angiotensin II to the altered renal microcirculatory dynamics in two-kidney Goldblatt hypertension. Circ. Res., 53, 592-602 (1983).
- 47) **Huang, W. C., Ploth, D. W. & Navar, L. G.:** Effects of saralasin infusion on bilateral renal function in two-kidney, one-clip Goldblatt hypertensive rats. Clin. Sci., 62, 573-579 (1982).
- 48) **Pickering, T. G.:** Renovascular hypertension: Etiology and pathophysiology. Semin. Nucl. Med., 19, 79-88 (1989).

Evaluation of Split Renal Function in Models of Unilateral Renal Injury —Comparison between I-131 Hippuran and Tc-99m DTPA— Teruhiko Takayama, Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med. Soc., **100**, 729—743 (1991)

Key words effective renal plasma flow, glomerular filtration rate, split renal function, I-131 hippuran, Tc-99m DTPA

Abstract

The split effective renal plasma flow (ERPF), glomerular filtration rate (GFR) and filtration fraction (FF) were measured in rat models with ureteral obstruction and transient occlusion of the renal vein or artery, in order to determine which of these parameters is most useful in evaluating split renal function. Three microcuries of iodine-131 orthoiodohippuric acid (I-131 hippuran) and seven microcuries of technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid (Tc-99m DTPA) were injected into the femoral vein at 30 min, 3 and 6 hr, 2 days and one week after obstruction of the left ureter, or after releasing occlusion of the left renal vein or artery for 30 min. Blood samples were serially obtained from the tail vein after the injection. Immediately after obtaining the blood samples, the kidneys, ureters and urinary bladder were excised. The radioactivities of I-131 and Tc-99m in each sample were measured using a well type scintillation counter. Split ERPF or GFR was evaluated by obtaining the blood clearances of I-131 hippuran or Tc-99m DTPA, which were analyzed with a single compartment model. With ureteral obstruction, the split ERPF, GFR and FF on the obstructed side were decreased significantly ($P<0.05$) at 6 hr, 2 days and one week after the obstruction. At one week after the obstruction ERPF, GFR and FF were respectively 0.30 ± 0.14 ml/min/100g, 0.06 ± 0.05 ml/min/100g and 0.23 ± 0.15 on the obstructed side, showing decreases of 75.4%, 91.0% and 58.2% respectively as compared with 1.22 ± 0.17 ml/min/100g of ERPF, 0.66 ± 0.10 ml/min/100g of GFR and 0.55 ± 0.09 of FF in the left kidney in the control group. With transient occlusion of the renal vein or artery, the split ERPF, GFR and FF were decreased on the occluded side. With renal vein occlusion, 0.69 ± 0.23 ml/min/100g of ERPF, 0.17 ± 0.03 ml/min/100g of GFR and 0.26 ± 0.06 of FF at 3 hr after the release, showed decreases of 36.7%, 66.7% and 44.7%. With renal artery occlusion, 0.73 ± 0.08 ml/min/100g of ERPF, 0.32 ± 0.12 ml/min/100g of GFR and 0.44 ± 0.14 of FF at 30 min after the release, showed decreases of 36.0%, 46.7% and 17.0%. The decrease in GFR was greater than that in ERPF on the obstructed or occluded side. On the contralateral non-obstructed or non-occluded side, however, ERPF and GFR were increased. In conclusion, these results suggest that Tc-99m DTPA, a glomerular agent, is more useful than I-131 hippuran, a tubular agent, in evaluating acute renal dysfunction.